



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad

Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review

Cristian Eduardo Navarro^{1,2}, Eliana Ordóñez-Callamand³, Juan Pablo Alzate⁴

¹Unidad de Neurología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ²Grupo de Investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia-NEURONAL, Bogotá, Colombia. ³Unidad de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ⁴Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia

Cristian Eduardo Navarro
Unidad de Neurología Clínica,
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia
Ciudad universitaria carrera 30 # 45-03
111321 Bogotá, Colombia.

Correo electrónico:
cenavarroc@unal.edu.co

Recibido el 7 de diciembre de 2019;
aceptado el 28 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11385

Cómo citar este trabajo

Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple: revisión sistemática de costo-efectividad. Farm Hosp. 2020;44(2):68-76.

MATERIAL ADICIONAL-APÉNDICES

Apéndice A. Estrategia de búsqueda en MEDLINE

| Número | Término |
|--------|------------------------------|
| 1 | (Multiple Sclerosis).tw |
| 2 | Multiple Sclerosis/exp |
| 3 | (Multiple adj2 Sclerosis).tw |
| 4 | Relapsing-Remitting/exp |
| 5 | Relapsing-Remitting.tw |
| 6 | 1 OR 2 OR 3 |
| 7 | 4 OR 5 |
| 8 | 6 AND 7 |
| 9 | Interferon β /exp |

| Número | Término |
|--------|------------------------------|
| 10 | Interferon beta/exp |
| 11 | Interferon beta-1a/exp |
| 12 | Interferon β -1a/exp |
| 13 | Interferon beta-1b/exp |
| 14 | Interferon β -1b/exp |
| 15 | Glatiramer acetate/exp |
| 16 | Teriflunomide/exp |
| 17 | Fingolimod/exp |
| 18 | Fingolimod Hydrochloride/exp |
| 19 | Dimethyl Fumarate/exp |



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Apéndice A (cont.). Estrategia de búsqueda en MEDLINE

| Número | Término | Número | Término |
|--------|------------------------------------|--------|--|
| 20 | Natalizumab/exp | 50 | (glatiramer acetate daily).tw |
| 21 | Alemtuzumab/exp | 51 | (glatiramer acetate three-time weekly).tw |
| 22 | Rituximab/exp | 52 | (every-other-day glatiramer acetate).tw |
| 23 | Interferon β.tw | 53 | (every-other-day adj3 interferon).tw |
| 24 | Interferon beta.tw | 54 | (once-weekly adj3 interferon).tw |
| 25 | Interferon beta-1a.tw | 55 | (interferon adj2 three-times adj2 weekly).tw |
| 26 | Interferon β-1a.tw | 56 | (glatiramer adj2 acet* adj2 daily).tw |
| 27 | Interferon beta-1b.tw | 57 | (glatiramer adj2 aceta* adj2 three-time weekly).tw |
| 28 | Interferon β-1b.tw | 58 | (every-other-day adj2 glatiramer adj2 aceta*).tw |
| 29 | Glatiramer acetate.tw | 59 | OR/47-58 |
| 30 | Teriflunomide.tw | | |
| 31 | Fingolimod.tw | 60 | Cost Effectiveness Analysis/exp |
| 32 | Fingolimod Hydrochloride.tw | 61 | Cost Effectiveness Study/exp |
| 33 | Dimethyl Fumarate.tw | 62 | Cost Utility Analysis/exp |
| 34 | Natalizumab.tw | 63 | Cost Utility Study/exp |
| 35 | Alemtuzumab.tw | 64 | Quality Adjusted Life-Years/exp |
| 36 | Rituximab.tw | 65 | Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp |
| 37 | (Interferon adj2 β).tw | 66 | (Cost Effectiveness Analysis).tw |
| 38 | (Interferon ad2 beta).tw | 67 | (Cost Effectiveness Study).tw |
| 39 | (Interferon adj2 beta-1a).tw | 68 | (Cost Utility Analysis).tw |
| 40 | (Interferon adj2 β-1a).tw | 69 | (Cost Utility Study).tw |
| 41 | (Interferon adj2 beta-1b).tw | 70 | (Quality Adjusted Life-Years).tw |
| 42 | (Interferon adj2 β-1b).tw | 71 | (Incremental Cost-Effectiveness Ratio).tw |
| 43 | (Glatiramer adj2 acetate).tw | 72 | (Cost Effectiveness adj2 Analysis).tw |
| 44 | (Fingolimod qd2 Hydrochloride).tw | 73 | (Cost Effectiveness adj2 Study).tw |
| 45 | (Dimethyl adj2 Fumarate).tw | 74 | (Cost Utility adj2 Analysis).tw |
| 46 | OR/9-45 | 75 | (Cost Utility adj2 Study).tw |
| | | 76 | (Incremental Cost-Effectiveness adj2 Ratio).tw |
| 47 | (every-other-day interferon).tw | 77 | OR/60-76 |
| 48 | (once-weekly interferon).tw | | |
| 49 | (interferon three-times weekly).tw | 78 | 8 AND 46 AND 59 AND 77 |

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 108.

Registros evaluados por título y resumen: 108.

Registros evaluados en texto completo: 3.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 2.

Apéndice B. Estrategia de búsqueda en Embase

| Número | Término | Número | Término |
|--------|-----------------------------------|--------|---|
| 1 | (Multiple Sclerosis):ab,ti | 41 | (Interferon NEAR/2 beta-1b):ab,ti |
| 2 | Multiple Sclerosis/exp | 42 | (Interferon NEAR/2 β-1b):ab,ti |
| 3 | (Multiple NEAR/2 Sclerosis):ab,ti | 43 | (Glatiramer NEAR/2 acetate):ab,ti |
| 4 | Relapsing-Remitting/exp | 44 | (Fingolimod NEAR/2 Hydrochloride):ab,ti |
| 5 | Relapsing-Remitting:ab,ti | 45 | (Dimethyl NEAR/2 Fumarate):ab,ti |
| 6 | 1 OR 2 OR 3 | 46 | OR/9-45 |
| 7 | 4 OR 5 | | |
| 8 | 6 AND 7 | 47 | (every-other-day interferon):ab,ti |
| | | 48 | (once-weekly interferon):ab,ti |
| 9 | Interferon β/exp | 49 | (interferon three-times weekly):ab,ti |
| 10 | Interferon beta/exp | 50 | (glatiramer acetate daily):ab,ti |
| 11 | Interferon beta-1a/exp | 51 | (glatiramer acetate three-time weekly):ab,ti |
| 12 | Interferon β-1a/exp | 52 | (every-other-day glatiramer acetate):ab,ti |
| 13 | Interferon beta-1b/exp | 53 | (every-other-day NEAR/3 interferon):ab,ti |
| 14 | Interferon β-1b/exp | 54 | (once-weekly NEAR/3 interferon):ab,ti |
| 15 | Glatiramer acetate/exp | 55 | (interferon NEAR/2 three-times NEAR/2 weekly):ab,ti |
| 16 | Teriflunomide/exp | 56 | (glatiramer NEAR/2 acet* NEAR/2 daily):ab,ti |
| 17 | Fingolimod/exp | 57 | (glatiramer NEAR/2 aceta* NEAR/2 three-time weekly):ab,ti |
| 18 | Fingolimod Hydrochloride/exp | 58 | (every-other-day NEAR/2 glatiramer NEAR/2 aceta*):ab,ti |
| 19 | Dimethyl Fumarate/exp | 59 | OR/47-58 |
| 20 | Natalizumab/exp | | |
| 21 | Alemtuzumab/exp | 60 | Cost Effectiveness Analysis/exp |
| 22 | Rituximab/exp | 61 | Cost Effectiveness Study/exp |
| 23 | Interferon β:ab,ti | 62 | Cost Utility Analysis/exp |
| 24 | Interferon beta:ab,ti | 63 | Cost Utility Study/exp |
| 25 | Interferon beta-1a:ab,ti | 64 | Quality Adjusted Life-Years/exp |
| 26 | Interferon β-1a:ab,ti | 65 | Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp |
| 27 | Interferon beta-1b:ab,ti | 66 | (Cost Effectiveness Analysis):ab,ti |
| 28 | Interferon β-1b:ab,ti | 67 | (Cost Effectiveness Study):ab,ti |
| 29 | Glatiramer acetate:ab,ti | 68 | (Cost Utility Analysis):ab,ti |
| 30 | Teriflunomide:ab,ti | 69 | (Cost Utility Study):ab,ti |
| 31 | Fingolimod:ab,ti | 70 | (Quality Adjusted Life-Years):ab,ti |
| 32 | Fingolimod Hydrochloride:ab,ti | 71 | (Incremental Cost-Effectiveness Ratio):ab,ti |
| 33 | Dimethyl Fumarate:ab,ti | 72 | (Cost Effectiveness NEAR/2 Analysis):ab,ti |
| 34 | Natalizumab:ab,ti | 73 | (Cost Effectiveness NEAR/2 Study):ab,ti |
| 35 | Alemtuzumab:ab,ti | 74 | (Cost Utility NEAR/2 Analysis):ab,ti |
| 36 | Rituximab:ab,ti | 75 | (Cost Utility NEAR/2 Study):ab,ti |
| 37 | (Interferon NEAR/2 β):ab,ti | 76 | (Incremental Cost-Effectiveness NEAR/2 Ratio):ab,ti |
| 38 | (Interferon NEAR/2 beta):ab,ti | 77 | OR/60-76 |
| 39 | (Interferon NEAR/2 beta-1a):ab,ti | | |
| 40 | (Interferon NEAR/2 β-1a):ab,ti | 78 | 8 AND 46 AND 59 AND 77 |

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 161.

Registros evaluados por título y resumen: 161.

Registros evaluados en texto completo: 3.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 1.

Apéndice C. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

| Número | Término | Número | Término |
|--------|------------------------------|--------|--|
| 1 | (Multiple Sclerosis).tw | 41 | (Interferon adj2 beta-1b).tw |
| 2 | Multiple Sclerosis/exp | 42 | (Interferon adj2 β-1b).tw |
| 3 | (Multiple adj2 Sclerosis).tw | 43 | (Glatiramer adj2 acetate).tw |
| 4 | Relapsing-Remitting/exp | 44 | (Fingolimod qd2 Hydrochloride).tw |
| 5 | Relapsing-Remitting.tw | 45 | (Dimethyl adj2 Fumarate).tw |
| 6 | 1 OR 2 OR 3 | 46 | OR/9-45 |
| 7 | 4 OR 5 | | |
| 8 | 6 AND 7 | 47 | (every-other-day interferon).tw |
| | | 48 | (once-weekly interferon).tw |
| 9 | Interferon β/exp | 49 | (interferon three-times weekly).tw |
| 10 | Interferon beta/exp | 50 | (glatiramer acetate daily).tw |
| 11 | Interferon beta-1a/exp | 51 | (glatiramer acetate three-time weekly).tw |
| 12 | Interferon β-1a/exp | 52 | (every-other-day glatiramer acetate).tw |
| 13 | Interferon beta-1b/exp | 53 | (every-other-day adj3 interferon).tw |
| 14 | Interferon β-1b/exp | 54 | (once-weekly adj3 interferon).tw |
| 15 | Glatiramer acetate/exp | 55 | (interferon adj2 three-times adj2 weekly).tw |
| 16 | Teriflunomide/exp | 56 | (glatiramer adj2 acet* adj2 daily).tw |
| 17 | Fingolimod/exp | 57 | (glatiramer adj2 aceta* adj2 three-time weekly).tw |
| 18 | Fingolimod Hydrochloride/exp | 58 | (every-other-day adj2 glatiramer adj2 aceta*).tw |
| 19 | Dimethyl Fumarate/exp | 59 | OR/47-58 |
| 20 | Natalizumab/exp | | |
| 21 | Alemtuzumab/exp | 60 | Cost Effectiveness Analysis/exp |
| 22 | Rituximab/exp | 61 | Cost Effectiveness Study/exp |
| 23 | Interferon β.tw | 62 | Cost Utility Analysis/exp |
| 24 | Interferon beta.tw | 63 | Cost Utility Study/exp |
| 25 | Interferon beta-1a.tw | 64 | Quality Adjusted Life-Years/exp |
| 26 | Interferon β-1a.tw | 65 | Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp |
| 27 | Interferon beta-1b.tw | 66 | (Cost Effectiveness Analysis).tw |
| 28 | Interferon β-1b.tw | 67 | (Cost Effectiveness Study).tw |
| 29 | Glatiramer acetate.tw | 68 | (Cost Utility Analysis).tw |
| 30 | Teriflunomide.tw | 69 | (Cost Utility Study).tw |
| 31 | Fingolimod.tw | 70 | (Quality Adjusted Life-Years).tw |
| 32 | Fingolimod Hydrochloride.tw | 71 | (Incremental Cost-Effectiveness Ratio).tw |
| 33 | Dimethyl Fumarate.tw | 72 | (Cost Effectiveness adj2 Analysis).tw |
| 34 | Natalizumab.tw | 73 | (Cost Effectiveness adj2 Study).tw |
| 35 | Alemtuzumab.tw | 74 | (Cost Utility adj2 Analysis).tw |
| 36 | Rituximab.tw | 75 | (Cost Utility adj2 Study).tw |
| 37 | (Interferon adj2 β).tw | 76 | (Incremental Cost-Effectiveness adj2 Ratio).tw |
| 38 | (Interferon ad2 beta).tw | 77 | OR/60-76 |
| 39 | (Interferon adj2 beta-1a).tw | | |
| 40 | (Interferon adj2 β-1a).tw | 78 | 8 AND 46 AND 59 AND 77 |

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 55.

Registros evaluados por título y resumen: 55.

Registros evaluados en texto completo: 0.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 0.

Apéndice D. Estrategia de búsqueda en LILACS

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 0.

Registros evaluados por título y resumen: 0.

Registros evaluados en texto completo: 0.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 0.

Apéndice E. Estrategia de búsqueda en Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 26.

Registros evaluados por título y resumen: 26.

Registros evaluados en texto completo: 16.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 6.

Apéndice F. Estrategia de búsqueda en National Health Service economic evaluation database

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 50.

Registros evaluados por título y resumen: 16.

Registros evaluados en texto completo: 0.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 0.

Apéndice G. Estrategia de búsqueda en Open Grey

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Búsqueda realizada el 1 de enero de 2018.

Registros identificados: 1.

Registros evaluados por título y resumen: 1.

Registros evaluados en texto completo: 0.

Registros incluidos en la síntesis cualitativa: 0.

Apéndice H. Contraindicaciones para el uso de terapia modificadora de la enfermedad

Fuente: *European Medicines Agency (EMA) 2017.*

Interferón beta-1a: Hipersensibilidad a la albúmina humana, depresión severa.

Interferón beta-1b: Hipersensibilidad a la albúmina humana, depresión severa, hepatopatía descompensada.

Acetato de glatiramer: Hipersensibilidad al manitol.

Teriflunomida: Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), estado de inmunosupresión, disfunción de la médula ósea, infección grave y activa, enfermedad renal crónica en diálisis hipoproteinemia severa.

Fingolimod: Estado de inmunosupresión, uso de otros fármacos inmunosupresores, infección grave y activa, infección crónica (hepatitis y tuberculosis), neoplasias malignas activas, insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Dimetil fumarato: Ninguna adicional.

Natalizumab: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, uso de otros fármacos inmunosupresores, uso de otra terapia modificadora de la enfermedad, neoplasias malignas activas.

Alemtuzumab: Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Rituximab: Infección grave y activa, estado de inmunosupresión, insuficiencia cardíaca severa.

Apéndice I. Estudios incluidos

Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol.* 2012;11(3):87-90.

Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ.* 2017;20(5):474-82.

Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ.* 2015;18(11):874-85.

Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ.* 2017;20(9):962-73.

Su WW, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ.* 2016;6998:1-10.

Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):432-42.

Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodríguez-Monguio R, Turkistani F. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2017;6(2):97-108.

Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2011;77(4):355-63.

Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2017;39(3):537-557.e10.

Apéndice J. Estudios excluidos

Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Med Econ.* 2012;15(3):424-33.

Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru.* 2013;21(1):50.

Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ.* 2014;17(3):215-22.

Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ.* 2014;15(4):353-62.

Pan F, Goh JW, Cutter G, Su WW, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther.* 2012;34(9):1966-76.

Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(1):71-81.

Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(6):1088-96.

Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A French societal perspective. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150703.

O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ.* 2015;18(4):295-302.

Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther.* 2010;32(4):717-28.

Agashivala NV, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Pharm Benefits.* 2011;3(6):320-8.

Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):497-505.

Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2017;20(3):297-302.

Apéndice K. Características de los estudios incluidos**Tabla K.1.** Características del estudio de Imani *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | Irán, 2012 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos mensuales EDSS 0,0-2,5 EDSS 3,0-5,5 EDSS 6,0-7,5 EDSS 8,0-9,5 Recaída EDSS 0,0-2,5 Recaída EDSS 3,0-5,5 Muerte |
| Origen de los datos | Estudios similares de costo-efectividad |
| Moneda | Dólar 2011 |
| Horizonte | Tiempo de vida (no especificado) |
| Tasa de descuento | Costos: 7,2% Efectos: 7,2% |
| Población | No especificadas las características Cuatro brazos |
| Intervenciones | Interferón beta 1a i.m. Interferón beta 1a s.c. Interferón beta 1b Tratamiento sintomático-placebo (referencia) |
| Desenlaces | RCEI/AVAC Costo de productividad perdida |
| Patrocinador | Ninguno |

Tabla K.2. Características del estudio de Montgomery *et al.*

| | |
|-----------------------------------|---|
| País y año | Reino Unido, 2016 |
| Modelo | Simulación de eventos discretos |
| Ciclos y estadios de salud | Los eventos planteados no son estados Cambio EDSS Progresión a secundaria Cambio EDSS en secundaria Recaída Retiro fármaco Evento adverso Muerte |
| Origen de los datos | Cohorte teórica basada en FREEDOMS y TRANSFORMS Para EDSS > 8 se usó London Ontario Registry |
| Moneda | Libra esterlina 2015 |
| Horizonte | Tiempo de vida (máximo 100 años) |
| Tasa de descuento | Costos: 3,5% Efectos: 3,5% |
| Población | Pacientes de los estudios fase III de fingolimod del subgrupo de enfermedad rápidamente progresiva severa |
| Intervenciones | Dos brazos Fingolimod (referencia) Natalizumab |
| Desenlaces | Beneficio monetario neto AVAC Costo de administración DMT Costo de enfermedad Costo por recaída Costo de tratamiento Costo de efecto adverso |
| Patrocinador | Novartis Pharmaceuticals (fingolimod) |

Tabla K.3. Características del estudio de Maruszczak *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | Reino Unido, 2014 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9 EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte |
| Origen de los datos | Dos cohortes teóricas comparativas con esclerosis múltiple altamente activa basada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS |
| Moneda | Libra esterlina 2013-2014 |
| Horizonte | 50 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3,5% Efectos: 75% a 2 años, 50% a 5 años |
| Población | No especificadas las características Dos brazos |
| Intervenciones | Fingolimod Dimetil fumarato (referencia) |
| Desenlaces | AVAC Costos |
| Patrocinador | Novartis Pharmaceuticals (fingolimod) |

Tabla K.4. Características del estudio de Montgomery *et al.*

| | |
|-----------------------------------|---|
| País y año | Reino Unido, 2017 |
| Modelo | Simulación de eventos discretos |
| Ciclos y estadios de salud | Los eventos planteados no son estados Cambio EDSS Progresión a secundaria Cambio EDSS en secundaria Recaída Retiro fármaco Evento adverso Muerte |
| Origen de los datos | Cohorte acumulada con esclerosis múltiple altamente activa basada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS |

Apéndice K (cont.). Características de los estudios incluidos

Tabla K.4 (cont.). Características del estudio de Montgomery *et al.*

| | |
|--------------------------|---|
| Moneda | Libra esterlina 2015 |
| Horizonte | 100 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3,5% Efectos: 3,5% |
| Población | 1.381 pacientes, edad promedio 38,2 años, 2,8 más mujeres que hombres, 6,42 años desde el diagnóstico |
| Intervenciones | Dos brazos Fingolimod (referencia) Alemtuzumab |
| Desenlaces | Costo total AVAC RCEI Beneficio monetario neto |
| Patrocinador | Novartis Pharmaceuticals (fingolimod) |

Tabla K.5. Características del estudio de Mauskopf *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | EE.UU., 2015 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales EDSS 0 EDSS 1,0-1,5 EDSS 2,0-2,5 EDSS 3,0-3,5 EDSS 4,0-4,5 EDSS 5,0-5,5 EDSS 6,0-6,5 EDSS 7,0-7,5 EDSS 8,0-8,5 EDSS 9,0-9,5 Muerte |
| Origen de los datos | Cohorte teórica basada en estudios DEFINE, CONFIRM hasta EDSS 6 Para EDSS > 7 se usó London Ontario Registry |
| Moneda | Dólar 2015 |
| Horizonte | 20 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3% Efectos: 3% |
| Población | Cohorte de pacientes edad promedio 38 años, EDSS 0-6 |
| Intervenciones | Tres brazos Dimetil fumarato 240 mg (referencia) Acetato de glatirameró 20 mg Fingolimod 0,5 mg |
| Desenlaces | Costo total AVAC RCEI Años de vida ganados |
| Patrocinador | Biogen Idec (dimetil fumarato) |

Tabla K.6. Características del estudio de Su *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | Canadá, 2016 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9 EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte |
| Origen de los datos | Cohorte teórica basada en estudios DEFINE, CONFIRM hasta EDSS 6 Para EDSS > 7 se usó London Ontario Registry |
| Moneda | Dólar canadiense 2013 |
| Horizonte | 20 años |
| Tasa de descuento | Costos: 5% Efectos: 5% |
| Población | Cohorte con edad promedio 37,8 años, 2,5 más mujeres que hombres, EDSS 0-6 |
| Intervenciones | Tres brazos Dimetil fumarato (referencia) Interferón beta 1a 44 µg s.c. Acetato de glatirameró |
| Desenlaces | Costo por progresión de discapacidad Costo promedio por recaída Costo de tratamiento (administración, adquisición) Costos de evento adverso Costo por EDSS Costos totales AVAC RCEI |
| Patrocinador | Biogen Idec (dimetil fumarato) |

Apéndice K (cont.). Características de los estudios incluidos**Tabla K.7.** Características del estudio de Bin Sawad *et al.*

| | |
|-----------------------------------|---|
| País y año | EE.UU., 2017 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales EDSS 0,0-2,5 EDSS 3,0-5,5 EDSS 6,0-7,5 EDSS 8,0-9,5 Recaída EDSS 0,0-2,5 Recaída EDSS 3,0-5,5 Muerte |
| Origen de los datos | No especificado |
| Moneda | Dólar 2014 |
| Horizonte | 20 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3% Efectos: 3% |
| Población | No especificadas las características |
| Intervenciones | Cuatro brazos Manejo sintomático Interferón beta 1a i.m. como primera línea Natalizumab como segunda línea Alemtuzumab como tercera línea |
| Desenlaces | RCEI AVAC |
| Patrocinador | Ninguno |

Tabla K.8. Características del estudio de Noyes *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | EE.UU., 2011 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales No especifica estados |
| Origen de los datos | Estudio Sonya Slifka |
| Moneda | Dólar 2005 |
| Horizonte | 10 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3% Efectos: no especificado |
| Población | 1.121 participantes a quienes se aplicó la encuesta |
| Intervenciones | Cinco brazos Interferón beta 1a i.m. Interferón beta 1a s.c. Interferón beta 1b Acetato de glatirameró Tratamiento de soporte básico (referencia) |
| Desenlaces | AVAC de cada fármaco en 10 años RCEI/AVAC |
| Patrocinador | Biogen Idec (Avonex), NIH/NMSS y otros |

Tabla K.9. Características del estudio de Soini *et al.*

| | |
|-----------------------------------|--|
| País y año | Finlandia, 2017 |
| Modelo | Teórico de Markov |
| Ciclos y estadios de salud | Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9 EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte |
| Origen de los datos | Registro finlandés 1991-2010 London, Ontario Registry para etapa progresiva Costos del DEFENSE survey |
| Moneda | Euro 2013-2014 |
| Horizonte | 15 años |
| Tasa de descuento | Costos: 3% Efectos: 3% |
| Población | Cohorte 713 pacientes, edad promedio 35,6 años, 2,57 más mujeres que hombres, EDSS 0-6,5 |
| Intervenciones | Siete brazos Interferón beta 1a 30 µg i.m. Interferón beta 1a 44 µg s.c. Interferón beta 1b 250 µg Acetato de glatirameró 20 mg Teriflunomida 14 mg Dimetil fumarato 240 mg Placebo (referencia) |
| Desenlaces | RCEI/AVAC |
| Patrocinador | Sanofi Genzyme (teriflunomida) |

AVAC: Años de Vida Ajustado a Calidad; DMT: Disease-Modifying Therapy; EDSS: Expanded Disability Status Scale; i.m: Intramuscular; RCEI: Razón de Costo-Efectividad Incremental; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; s.c: Subcutáneo; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis.

Apéndice L. Valoración del sesgo según propuesta de Evers S, Hilgsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. Psychol Health. 2015;30(1):52-71.

Los sesgos ocurren en tres momentos del estudio farmacoeconómico: en la fase preensayo (planeación y diseño), en la fase ensayo propiamente (recolección de datos y análisis) y en la fase postensayo (publicación). Los sesgos a valorar en cada etapa son:

- Etapa preestudio:
 - Sesgo de perspectiva angosta: selección de perspectiva que no abarque todos los desenlaces y conlleve a omisión de costos y resultados relevantes.
 - Sesgo de comparador ineficiente: no se dispone de la mejor terapia costo-efectiva, y se compara lo novedoso con el “mejor cuidado habitual”, produciendo sobreestimación de costos y desenlaces.
 - Sesgo de omisión de medición de costo: no se tienen en cuenta gastos que podrían generar efecto negativo sobre la costo-efectividad de la terapia novedosa y se provoca una sobreestimación del costo incremental.
 - Sesgo de recolección de datos intermitente: no se conoce en qué periodos de tiempo se debe tomar la información dada la variabilidad de los costos, esto conlleva a infra o sobreestimación de costos.
- Etapa del estudio:
 - Sesgo de valoración inválida: el valor monetario que se da a cada medición es incorrecto y provoca una infra o sobreestimación de costos.
 - Sesgo de razón de incremento de costo-efectividad ordinal: ocurre cuando el valor de RCEI se calcula con escalas ordinales y no de intervalo o de razón, de manera que no se puede incluir dicho valor en operaciones matemáticas y la razón expuesta es no informativa ni interpretable.
 - Sesgo de doble conteo: el valor de algún costo o beneficio se tiene en cuenta más de una vez para arrojar los resultados, esto genera infra o sobreestimación de costos y efectos.
 - Sesgo de descuento inapropiado: de acuerdo con el valor de descuento que se haga a lo largo del horizonte y los ciclos propuestos, la RCEI puede variar entre si es costo-efectivo o no es costo-efectivo.
 - Sesgo de análisis de sensibilidad limitado: dicho análisis permite poner a prueba la RCEI en otros contextos en los que se cambian variables importantes en un rango establecido; al no realizarse adecuadamente, el nivel de certeza asociado a la RCEI se puede considerar erróneamente como bajo.
- Etapa postestudio:
 - Sesgo de patrocinador: los estudios del patrocinador de la evaluación económica generan RCEI favorables dada su baja calidad metodológica o la intervención hecha en el análisis de los resultados.
 - Sesgo de diseminación y reporte: tendencia a no reportar los hallazgos no significativos en revistas especializadas en comparación con reportes de monografías por la tendencia a que se difunda y se conozca más rápido la información.

Apéndice M. Sesgos particulares de cada estudio

Tabla M.1. Sesgos del estudio de Imani et al.

| | |
|--------------------------|---|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: interferón beta-1a intramuscular, beta-1a subcutáneo, beta-1b vs. placebo como referente Omisión en medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento Recolección de datos intermitente: no se describe con claridad el método de recolección de datos Análisis de sensibilidad: no fue realizado |
| Etapa estudio | Descuento inapropiado: se elige de forma arbitraria sin justificación un descuento de 7,2% |
| Etapa postestudio | No |

Tabla M.2. Sesgos del estudio de Montgomery et al.

| | |
|--------------------------|--|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen |

Tabla M.3. Sesgos del estudio de Maruszczak et al.

| | |
|--------------------------|--|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen |

Tabla M.4. Sesgos del estudio de Montgomery et al.

| | |
|--------------------------|--|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: alemtuzumab vs. fingolimod como referente en enfermedad altamente activa |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen |

Apéndice M (cont.). Sesgos particulares de cada estudio**Tabla M.5.** Sesgos del estudio de Mauskopf *et al.*

| | |
|--------------------------|---|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de dimetil fumarato, con resultados del análisis que lo favorecen |

Tabla M.6. Sesgos del estudio de Su *et al.*

| | |
|--------------------------|---|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de dimetil fumarato, con resultados del análisis que lo favorecen |

Tabla M.7. Sesgos del estudio de Bin Sawad *et al.*

| | |
|--------------------------|---|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador Omisión de medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | No |

Tabla M.8. Sesgos del estudio de Noyes *et al.*

| | |
|--------------------------|---|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: interferón beta-1a intramuscular, beta-1a subcutáneo, beta-1b, acetato de glatiramero vs. control de síntomas (placebo) como referente Omisión en medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento Recolección de datos intermitente: información tomada de encuestas |
| Etapa estudio | Descuento inapropiado: no se especificó descuento |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de interferón beta-1a intramuscular, pero los resultados no lo favorecen |

Tabla M.9. Sesgos del estudio de Soini *et al.*

| | |
|--------------------------|--|
| Etapa preestudio | Perspectiva angosta: pagador |
| Etapa estudio | No |
| Etapa postestudio | Patrocinado por Sanofi/Gezyme, fabricante de teriflunomida, con resultados del análisis que lo favorecen |